



TITLE:

伝染病モデルにおける相互作用ネットワーク構造の違い(新しい生物数学の研究交流プロジェクト)

AUTHOR(S):

岩見, 真吾; 三倉, 潤也; 中田, 行彦; 大河内, 広子

CITATION:

岩見, 真吾 ...[et al]. 伝染病モデルにおける相互作用ネットワーク構造の違い(新しい生物数学の研究交流プロジェクト). 数理解析研究所講究録 2007, 1556: 112-122

ISSUE DATE:

2007-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/81002>

RIGHT:

伝染病モデルにおける 相互作用ネットワーク構造の違い

大阪府立大学工学研究科 岩見真吾* (Shingo Iwami)

Department of Mathematical Sciences, Osaka Prefecture University, Japan

広島大学理学研究科 三倉潤也 (Jyunya Mikura)

Department of Science, Hiroshima University, Japan

早稲田大学理工学研究科 中田行彦 (Yukihiko Nakata)

Department of Mathematical Sciences, Waseda University, Japan

東京薬科大学薬学部 大河内広子 (Hiroko Okouchi)

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Japan

概要

本稿では、古典的な SIR 伝染病モデルにおける相互作用ネットワーク構造の違いに注目したときの終局的な未感染者数の違いを考察する。また、様々な相互作用ネットワークは対応する伝染病特有の伝播形式を表していると考えられる。従って、伝播形式が明らかになっていない伝染病に対してどの感染経路を優先的に遮断すべきかを理論的に議論する。

Keywords: 伝染病モデル; 平衡点; 競争排除; 共存; 相互作用ネットワーク構造

1 SIR 伝染病モデルの紹介

人類と伝染病の歴史は長い。人類は、ペストや天然痘など、生存を脅かす伝染病の流行に幾度となく曝されてきた。しかし人類は、何万年という歴史を生き抜いてきた。18世紀の終わりにジェンナーが種痘ワクチンを開発して以来、人類と伝染病の戦いは幕を開けた。1940年の抗生物質ペニシリンの誕生、1980年の世界保健機関による天然痘根絶宣言など多大な成果を収めてきた。しかし、エイズ、エボラ出血熱、SARS、インフルエンザ、ウエストナイル熱など未だに世界に大きな影響を与える感染症が存在しており、さらにエマージング感染症と呼ばれる新しい感染症の出現も懸念されている。そこで現在、感染症の制圧に貢献してきた公衆衛生基盤を見直すことが求められている。ここでは、公衆衛生対策において多大な貢献をしてきた伝染病伝播を記述する数理モデルについて紹介する。

*shingo@ms.osakafu-u.ac.jp

1927年に Kermack-McKendrick によってボンベイで起こったペストの流行を記述する以下の数理モデルが提案された；

$$\begin{aligned}S' &= -\beta SI, \\I' &= \beta SI - \gamma I, \\R' &= \gamma I.\end{aligned}$$

この数理モデルによる理論値は、1905年12月17日から1906年7月21日の間のペストによる死亡者数に対して見事に適合している。ここで、 S とは感受性 (Susceptible) の頭文字で未感染者数を表している。また、 I とは感染した (Infected) の頭文字で感染者数を表しており、 R とは回復した (Recovered) の頭文字で回復者数を表している。このように、各個体は未感染個体 (S) → 感染個体 (I) → 回復個体 (R) と順番にクラス移行することもあり、Kermack-McKendrick モデルは S I R モデルとも呼ばれている。Kermack-McKendrick モデルは、ペストが初期定着に成功して感染者数 I がしだいに増えていくが、やがてピークを迎えてその後は感染者数が減少していき最終的にはペストが絶滅してしまうことを記述している。

Kermack-McKendrick モデル以後、幾つもの伝染病の伝播を記述する数理モデルが提案され研究されてきた。なかでも1976年に Hethcote によって改良された Kermack-McKendrick モデルは、長期の伝染病拡大を考える際の伝染病モデルの基準となっている。Hethcote によって提案された基本 S I R モデルは以下のとおりである。

$$\begin{aligned}S' &= b - \beta SI - \mu S, \\I' &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\R' &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}$$

Kermack-McKendrick モデルに出生や死亡の影響を考慮したのが基本 S I R モデルである。基本 S I R モデルは以下の2つの平衡点 E_0 と E_+ をもつ；

$$E_0 = \left(\frac{b}{\mu}, 0, 0 \right), \quad E_+ = \left(\frac{\gamma + \mu}{\beta}, \frac{b}{\mu + \gamma} - \frac{\mu}{\beta}, \frac{\gamma}{\mu} \left(\frac{b}{\mu + \gamma} - \frac{\mu}{\beta} \right) \right).$$

基本 S I R モデルは Kermack-McKendrick モデルに比べると複雑な振る舞いをする。しかしながら基本 S I R モデルの振る舞いは基本再生産数；

$$\mathcal{R}_0 = \frac{b\beta}{\mu(\gamma + \mu)}$$

の値によって初期値によらず一意に決定される。すなわち、 $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ならば平衡点 E_0 が大域的安定であり、 $\mathcal{R}_0 > 1$ ならば平衡点 E_+ が大域的安定である。つまり、

$\mathcal{R}_0 \leq 1$ ならば感染者数は0になり伝染病は絶滅してしまうが $\mathcal{R}_0 > 1$ ならば感染者数は $b/(\mu + \gamma) - \mu/\beta$ になり伝染病は永続的に存続可能であることを示している。ここで、 \mathcal{R}_0 は基本再生産数とよばれるパラメーター関数で、単位感染個体が未感染個体群に侵入してきたとき、感染期間中に感染させることのできる平均個体数を意味している。このように、伝染病モデルにおいて系の振る舞いを決定する基本再生産数は非常に重要な意味をもつ値である。

2 伝播形式の異なる伝染病と数理モデル

種の壁を越え、国境を越えて広がる感染症は、いま世界に大きな脅威を与えている。天然痘撲滅宣言の翌年1981年にはAIDSが出現し、その後も次々と新しい感染症が世界各地で発生した。エマージング感染症の大半はウイルスが原因である。そのほとんどは野生動物が自然宿主になっている。つまり人と動物に共通して感染する「人獣共通感染症」である。これらの感染症は特有のウィルス・病原菌伝播経路をもっている。また、HIV感染症・梅毒・淋病などの性感染症も複雑な伝播様式をもつことが知られている。本章では、これらの伝播経路、すなわち相互作用ネットワーク構造に注目した数理モデルを構築する。簡単のため全個体数を S_1 、 I_1 、 S_2 、 I_2 に分類できると考える。ここで S_j 、 I_j はそれぞれ社会 j ($j = 1, 2$) での未感染者数、感染者数をあらわしている。つまり2つの人口社会を考える。人獣共通感染症なら動物社会と人間社会、性感染症なら男性社会と女性社会というように2つの人口社会を考慮することによってある程度一般的な議論が可能であることを注意しておく。また相互作用ネットワーク構造は図1で表される5つを考えるとする。実線

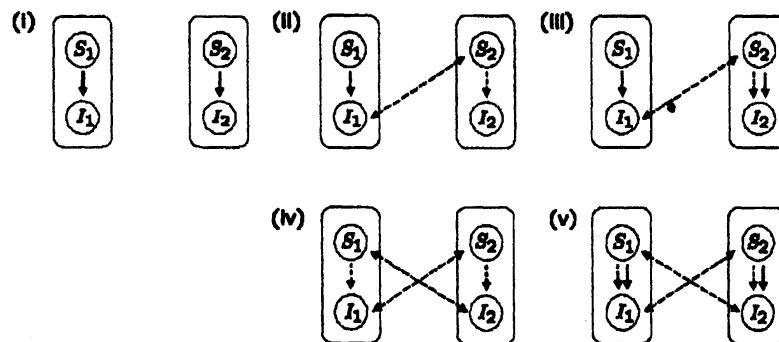


図1: 相互作用ネットワーク構造

は同じ社会内での感染、点線は異なる社会間での感染を示している。それぞれの相互作用ネットワーク構造は特有の感染症伝播経路を表している。

2.1 分離社会型

まず、最も基本的な2つの社会間に相互作用がない場合 (図1(i)) を考える。すなわち、分離した2つの社会でそれぞれ伝染病が発生した状況である。このとき相互作用ネットワーク構造は図2左で特徴付けられる。伝染病の伝播は以下の数理モデルで記述される；

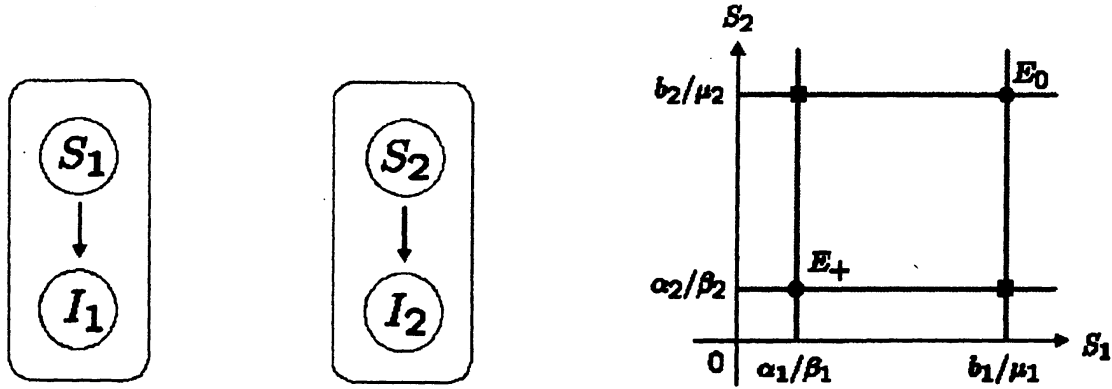


図2: 左：分離社会型構造、右：未感染者数

ルで記述される；

$$\begin{aligned}
 S_1' &= b_1 - \mu_1 S_1 - \beta_1 S_1 I_1, \\
 I_1' &= \beta_1 S_1 I_1 - \alpha_1 I_1, \\
 S_2' &= b_2 - \mu_2 S_2 - \beta_2 S_2 I_2, \\
 I_2' &= \beta_2 S_2 I_2 - \alpha_2 I_2.
 \end{aligned} \tag{1}$$

社会間相互作用がないのでそれぞれの S_1 、 I_1 と S_2 、 I_2 は独立に解析できる。モデル(1)は以下の2つの平衡点をもつ：

$$E_0 = (\bar{S}_1, 0, \bar{S}_2, 0) \quad E_+ = (S_1^+, I_1^+, S_2^+, I_2^+).$$

ここで、 E_0 、 E_+ の未感染者数 \bar{S}_j 、 S_j^+ ($j = 1, 2$) はそれぞれ

$$\begin{aligned}
 S_1 &= \frac{\alpha_1}{\beta_1}, \quad S_1 = \frac{b_1}{\mu_1} \\
 S_2 &= \frac{\alpha_2}{\beta_2}, \quad S_2 = \frac{b_2}{\mu_2}
 \end{aligned} \tag{2}$$

の交点で表されている (図2右●)。図2右■はどちらか一方の社会でのみ感染が蔓延している状態を示している。また、 I_1 、 I_2 の単位感染個体の社会1、社会2内での基本再生産数はそれぞれ

$$R_1 = \frac{b_1 \beta_1}{\mu_1 \alpha_1}, \quad R_2 = \frac{b_2 \beta_2}{\mu_2 \alpha_2}$$

で表される。モデル (1) の大域的挙動は R_1 、 R_2 の大きさによって完全に明らかにされている [1]。

2.2 人獣共通感染症型 I

次に、社会間の相互作用において一方の社会は他方の社会からのみ影響を受ける場合 (図 1(ii)) を考える。例えば、一方を動物社会、他方を人間社会と考えれば、人

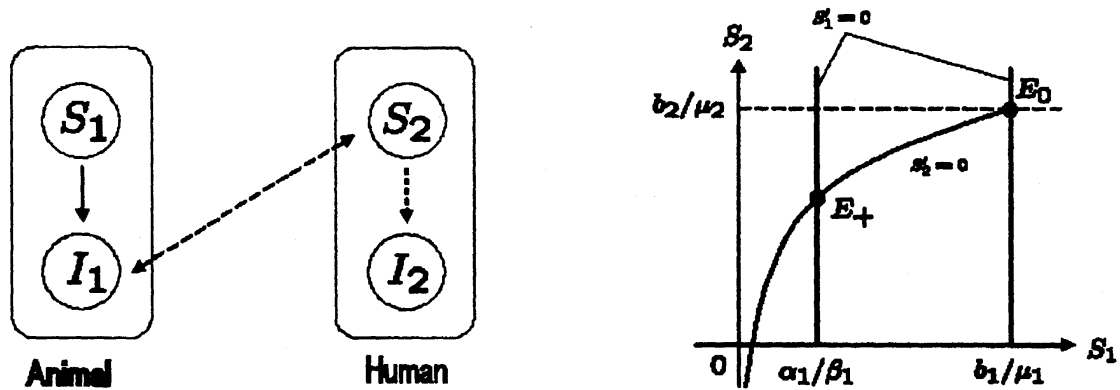


図 3: 左：人獣共通感染症型 I 構造、右：未感染者数

獣共通感染症の伝播形式を特徴づける相互作用ネットワーク構造になっている。鳥インフルエンザなどの感染症は自然宿主から直接ヒトに感染するが感染者は未感染者に感染させることは出来ない [2]。このような相互作用ネットワーク構造は図 3 左で特徴付けられる。伝染病の伝播は以下の数理モデルで記述される；

$$\begin{aligned}
 S_1' &= b_1 - \mu_1 S_1 - \beta_1 S_1 I_1, \\
 I_1' &= \beta_1 S_1 I_1 - \alpha_1 I_1, \\
 S_2' &= b_2 - \mu_2 S_2 - \omega_1 S_2 I_1, \\
 I_2' &= \omega_1 S_2 I_1 - \alpha_2 I_2.
 \end{aligned} \tag{3}$$

モデル (3) は以下の 2 つの平衡点をもつ：

$$E_0 = (\bar{S}_1, 0, \bar{S}_2, 0) \quad E_+ = (S_1^+, I_1^+, S_2^+, I_2^+).$$

ここで、 E_0 、 E_+ の未感染者数 \bar{S}_j 、 S_j^+ ($j = 1, 2$) はそれぞれ

$$\begin{aligned}
 S_1 &= \frac{\alpha_1}{\beta_1}, \quad S_1 = \frac{b_1}{\mu_1} \\
 S_1 &= \frac{b_1}{\mu_1} - \frac{\alpha_1}{\mu_1 \omega_1} \frac{b_2 - \mu_2 S_2}{S_2}
 \end{aligned} \tag{4}$$

の交点で表されている (図3右●)。また、 I_1 単位感染個体の社会1内での基本再生産数は

$$R_1 = \frac{b_1 \beta_1}{\mu_1 \alpha_1}$$

で表される。モデル (3) の大域的挙動は R_1 の大きさによって完全に明らかにされている [2]。

2.3 人獣共通感染症型 II

次に、社会間の相互作用において一方の社会は他方の社会からも影響を受ける場合 (図1(iii)) を考える。例えば、一方を動物社会、他方を人間社会と考えれば、違っ

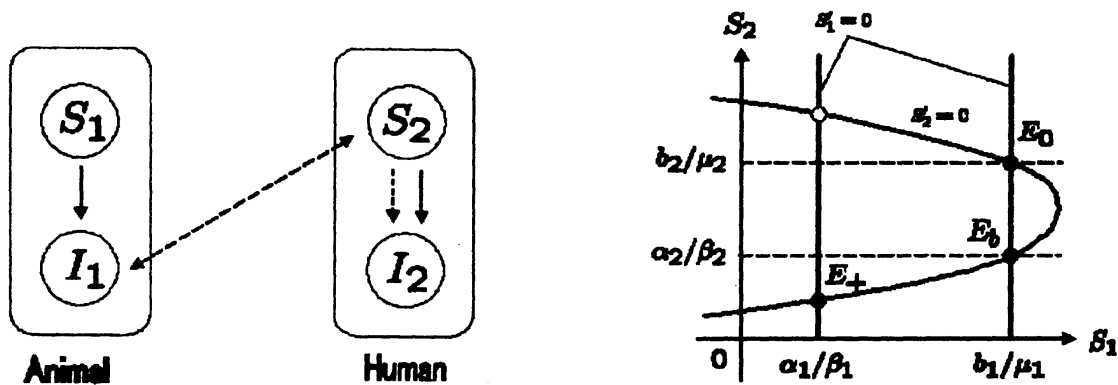


図 4: 左：人獣共通感染症型 II 構造、右：未感染者数

た人獣共通感染症の伝播形式を特徴づける相互作用ネットワーク構造になっている。

エボラ出血熱や SARS などの感染症は自然宿主から直接ヒトに感染して、さらに感染者は未感染者に感染できる。このような相互作用ネットワーク構造は図4左で特徴付けられる。伝染病の伝播は以下の数理モデルで記述される；

$$\begin{aligned} S_1' &= b_1 - \mu_1 S_1 - \beta_1 S_1 I_1, \\ I_1' &= \beta_1 S_1 I_1 - \alpha_1 I_1, \\ S_2' &= b_2 - \mu_2 S_2 - \beta_2 S_2 I_2 - \omega_1 S_2 I_1, \\ I_2' &= \beta_2 S_2 I_2 + \omega_1 S_2 I_1 - \alpha_2 I_2. \end{aligned} \tag{5}$$

モデル (5) は以下の 2 つの平衡点をもつ：

$$E_0 = (\bar{S}_1, 0, \bar{S}_2, 0) \quad E_+ = (S_1^+, I_1^+, S_2^+, I_2^+).$$

ここで、 E_0, E_+ の未感染者数 \bar{S}_j, S_j^+ ($j = 1, 2$) はそれぞれ

$$\begin{aligned} S_1 &= \frac{\alpha_1}{\beta_1}, \quad S_1 = \frac{b_1}{\mu_1} \\ S_1 &= \frac{b_1}{\mu_1} - \frac{\alpha_1}{\mu_1 \omega_1} \frac{b_2 - \mu_2 S_2 - \beta_2 S_2 \frac{b_2 - \mu_2 S_2}{\alpha_2}}{S_2} \end{aligned} \quad (6)$$

の交点で表されている (図 4 右●)。ただし、○は \mathbb{R}_+^4 内に存在し得ない平衡点を表している。また、 I_1, I_2 の単位感染個体の社会 1、社会 2 内での基本再生産数はそれぞれ

$$R_1 = \frac{b_1 \beta_1}{\mu_1 \alpha_1}, \quad R_2 = \frac{b_2 \beta_2}{\mu_2 \alpha_2}$$

で表される。モデル (5) の挙動を解析することは今後の課題である。

2.4 媒介生物感染症型

次に、社会間の相互作用において 2 つの社会は互いに他方の社会からのみ影響を受ける場合 (図 1(iv)) を考える。例えば、一方を媒介生物社会、他方を人間社会と考

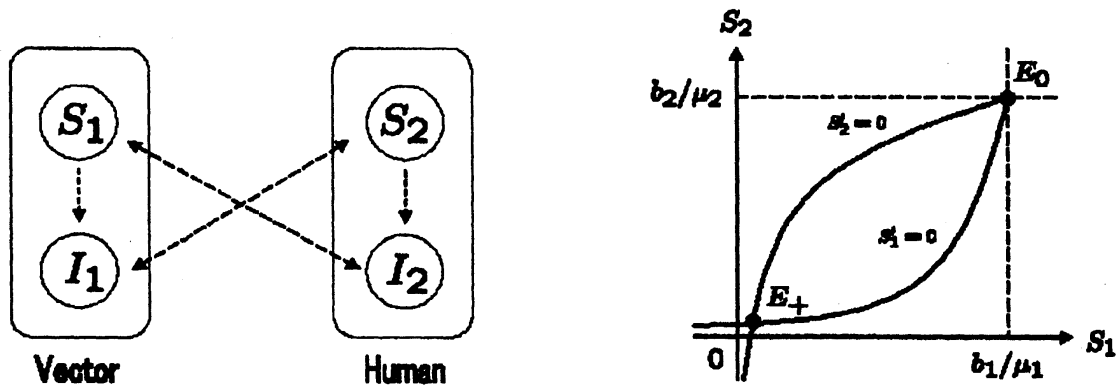


図 5: 左：媒介生物感染症型構造、右：未感染者数

えれば、媒介生物感染症の伝播形式を特徴づける相互作用ネットワーク構造になっている。

マラリア、デング熱、ウエストナイル熱などの感染症はウィルスや病原体を媒介生物である蚊が伝播する。感染者、感染蚊はそれぞれ未感染蚊、未感染者にのみ感染させることが出来る。このような相互作用ネットワーク構造は図 5 左で特徴付け

られる。伝染病の伝播は以下の数理モデルで記述される；

$$\begin{aligned}
 S_1' &= b_1 - \mu_1 S_1 - \omega_2 S_1 I_2, \\
 I_1' &= \omega_2 S_1 I_2 - \alpha_1 I_1, \\
 S_2' &= b_2 - \mu_2 S_2 - \omega_1 S_2 I_1, \\
 I_2' &= \omega_1 S_2 I_1 - \alpha_2 I_2.
 \end{aligned} \tag{7}$$

モデル (7) は以下の 2 つの平衡点をもつ：

$$E_0 = (\bar{S}_1, 0, \bar{S}_2, 0) \quad E_+ = (S_1^+, I_1^+, S_2^+, I_2^+).$$

ここで、 E_0 , E_+ の未感染者数 \bar{S}_j , S_j^+ ($j = 1, 2$) はそれぞれ

$$\begin{aligned}
 S_1 &= \frac{b_1}{\mu_1} - \frac{\alpha_1}{\mu_1 \omega_1} \frac{b_2 - \mu_2 S_2}{S_2} \\
 S_2 &= \frac{b_2}{\mu_2} - \frac{\alpha_2}{\mu_2 \omega_2} \frac{b_1 - \mu_1 S_1}{S_1}
 \end{aligned} \tag{8}$$

の交点で表されている (図 5 右●)。また、 I_1 または I_2 の単位感染個体による 2 つの社会間での基本再生産数は次世代行列理論 [3] より

$$R_{12} = \sqrt{\frac{b_1 b_2 \omega_1 \omega_2}{\mu_1 \mu_2 \alpha_1 \alpha_2}}$$

で表される。モデル (7) の挙動を解析することは今後の課題である。

2.5 性感染症型

次に、社会間の相互作用において 2 つの社会は互いに他方の社会からも影響を受ける場合 (図 1(v)) を考える。例えば、一方を男性社会、他方を女性社会と考えれば、性感染症の伝播形式を特徴づける相互作用ネットワーク構造になっている。

HIV、梅毒、クラミジアなどの感染症は性的接触や薬物投与などといった行為がウィルスや病原体伝播の原因となっている。また、性感染症は同性者間・異性者間で相互作用することにより社会の壁を越えて伝播することが知られている。感染者は、同性・異性の未感染者に感染させることが出来る。このような相互作用ネットワーク構造は図 6 左で特徴付けられる。伝染病の伝播は以下の数理モデルで記述さ

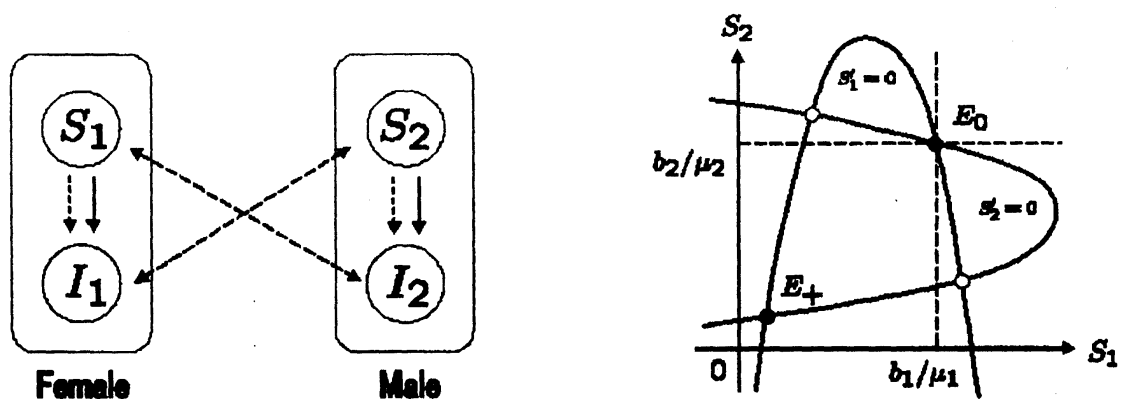


図 6: 左：性感染症型構造、右：未感染者数

れる；

$$\begin{aligned}
 S_1' &= b_1 - \mu_1 S_1 - \beta_1 S_1 I_1 - \omega_2 S_1 I_2, \\
 I_1' &= \beta_1 S_1 I_1 + \omega_2 S_1 I_2 - \alpha_1 I_1, \\
 S_2' &= b_2 - \mu_2 S_2 - \beta_2 S_2 I_2 - \omega_1 S_2 I_1, \\
 I_2' &= \beta_2 S_2 I_2 + \omega_1 S_2 I_1 - \alpha_2 I_2.
 \end{aligned} \tag{9}$$

モデル (9) は以下の 2 つの平衡点をもつ：

$$E_0 = (\bar{S}_1, 0, \bar{S}_2, 0) \quad E_+ = (S_1^+, I_1^+, S_2^+, I_2^+).$$

ここで、 E_0 , E_+ の未感染者数 \bar{S}_j , S_j^+ ($j = 1, 2$) はそれぞれ

$$\begin{aligned}
 S_1 &= \frac{b_1}{\mu_1} - \frac{\alpha_1}{\mu_1 \omega_1} \frac{b_2 - \mu_2 S_2 - \beta_2 S_2 \frac{b_2 - \mu_2 S_2}{\alpha_2}}{S_2} \\
 S_2 &= \frac{b_2}{\mu_2} - \frac{\alpha_2}{\mu_2 \omega_2} \frac{b_1 - \mu_1 S_1 - \beta_1 S_1 \frac{b_1 - \mu_1 S_1}{\alpha_1}}{S_1}
 \end{aligned} \tag{10}$$

の交点で表されている (図 6 右●)。ただし、○は \mathbb{R}_+^4 内に存在し得ない平衡点を表している。また、 I_1 または I_2 の単位感染個体による 2 つの社会間での基本再生産数は次世代行列理論 [3] より

$$R_{12} = \frac{\frac{b_1 \beta_1}{\mu_1 \alpha_1} + \frac{b_2 \beta_2}{\mu_2 \alpha_2} + \sqrt{\left(\frac{b_1 \beta_1}{\mu_1 \alpha_1} - \frac{b_2 \beta_2}{\mu_2 \alpha_2} \right)^2 + 4 \frac{b_2 \omega_1}{\mu_2 \alpha_1} \frac{b_1 \omega_2}{\mu_1 \alpha_2}}}{2}$$

で表される。特に、 $\beta_1 = \omega_1$ かつ $\beta_2 = \omega_2$ のとき、基本再生産数は

$$R_{12} = \frac{b_1 \beta_1}{\mu_1 \alpha_1} + \frac{b_2 \beta_2}{\mu_2 \alpha_2}$$

となる。モデル (9) の挙動を解析することは今後の課題である。

3 伝染病拡大防止に対する理論的考察

相互作用ネットワーク構造の違いによる未感染者数を考慮することにより、伝播経路が未知の感染症が蔓延した場合優先的に遮断すべき感染経路を検討する。平衡状態がパラメーターで厳密に求められなくても S_1 、 S_2 平面で伝染病が蔓延している状態を相互作用ネットワーク構造の違いによって比較できる。

まず初めに (i) 分離社会型、(iii) 人獣共通感染症型 II、(v) 性感染症型を比較する。未感染者数は、(i) > (iii) > (v) という順番である (図 7 参照)。(i)(iii)(v) を比べたとき、

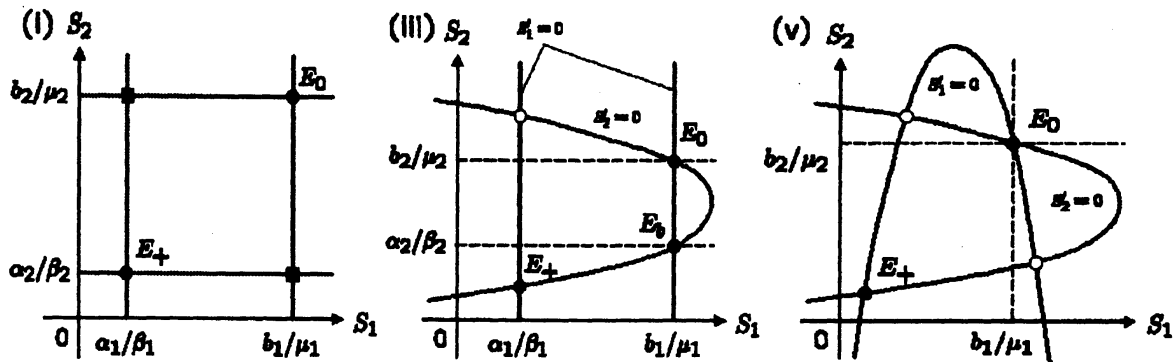


図 7: 伝染病拡大防止対策 (1)

もっとも未感染者数が多くなるのは2つの社会が分離した (i) 分離社会型である。社会内の伝播経路よりも社会間の伝播経路を遮断することを優先すべきであると解釈できる。また、一般的に相互作用ネットワークが多いほど未感染者数が少なくなることがわかる。次に、(i) 分離社会型、(ii) 人獣共通感染症型 I、(iv) 媒介生物感染症

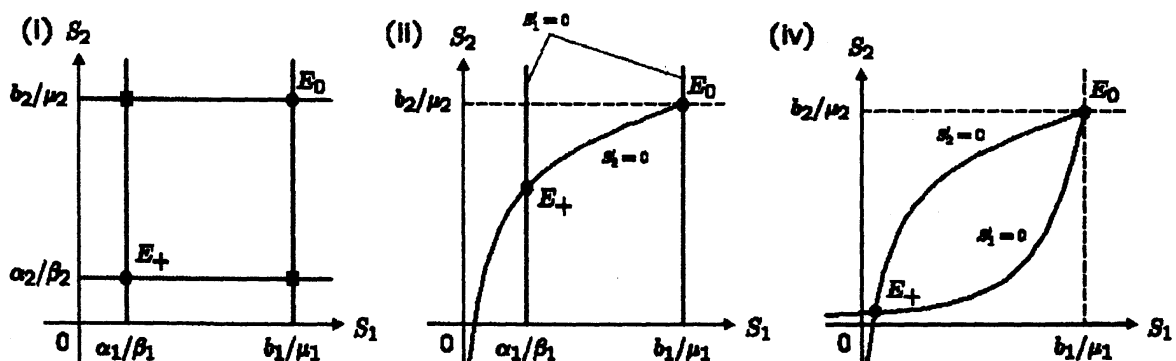


図 8: 伝染病拡大防止対策 (2)

型を比較する。(ii) や (iv) の相互作用ネットワーク構造は (i) の分離社会型よりも未感染者数が増える可能性がある (図 8 参照)。つまり闇雲に2つの社会を分離させ

ればよいという訳ではないことがわかる。

どういった状況下でどの相互作用ネットワーク構造がもっとも未感染者数を多く出来るか？また、どのパラメーターに未感染者数が敏感に変動するかを調べるのが今後の課題である。

参考文献

- [1] Shingo Iwami, Tadayuki Hara, Global property of an invasive disease with n-strains, In Review
- [2] Shingo Iwami, Yasuhiro Takeuchi, Xianning Liu, Avian-Human influenza epidemic model, *Mathematical Biosciences*, In Press
- [3] P.van den Driessche and James Watmough (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical Biosciences*, 180, 29-48